# ÜBER DAS VERHÄLTNIS DER DIREKTEN TITRIMETRISCHEN BESTIMMUNG DER HARNACIDITÄT NACH MORITZ ZU DEM VERFAHREN VON FREUND-LIEBLEIN

## (BEWERTUNG DER HARNACIDITÄT NACH DER MENGE DES IM HARN ALS VORHANDEN ANGENOMMENEN PRIMÄREN PHOSPHATS).

---

INAUGURALDISSERTATION

ZUR

ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE

IN DER

MEDIZIN, CHIRURGIE UND GEBURTSHILFE

EINER

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

DER

KÖNIGLICHEN UNIVERSITÄT ZU GREIFSWALD

VORGELEGT VON

**WALTER VÖLKER**

APPROB. ARZT

AUS KREFELD.

**AM 25. JUNI 1906.**

---

NAUMBURG A. S.

LIPPERT & CO. (G. PÄTZ'SCHE BUCHDRUCKEREI)

1906.

# ÜBER DAS VERHÄLTNIS DER DIREKTEN TITRIMETRISCHEN BESTIMMUNG DER HARNACIDITÄT NACH MORITZ ZU DEM VERFAHREN VON FREUND-LIEBLEIN

## (BEWERTUNG DER HARNACIDITÄT NACH DER MENGE DES IM HARN ALS VORHANDEN ANGENOMMENEN PRIMÄREN PHOSPHATS).

---

INAUGURALDISSERTATION

ZUR

ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE

IN DER

MEDIZIN, CHIRURGIE UND GEBURTSHILFE

EINER

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

DER

KÖNIGLICHEN UNIVERSITÄT ZU GREIFSWALD

VORGELEGT VON

**WALTER VÖLKER**

APPROB. ARZT

AUS KREFELD.

AM 25. JUNI 1906.

---

NAUMBURG A. S.

LIPPERT & CO. (G. PÄTZ'SCHE BUCHDRUCKEREI)

1906.

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät
der Königlichen Universität Greifswald.

Dekan: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. Löffler.
Referent: Prof. Dr. Moritz.
Korreferent: Prof. Dr. Bleibtreu.

# Lebenslauf.

Ich wurde geboren am 19. August 1872 als Sohn des Fabrikbesitzers Karl Völker, besuchte in meiner Heimat Krefeld das Gymnasium, von dem ich Herbst 1893 mit dem Zeugnis der Reife entlassen wurde.

Immatrikuliert wurde ich in

Jena, Herbst 1893; Leipzig, Herbst 1894; Kiel, Sommer 1896; Bonn, Herbst 1897; Gießen, Sommer 1898; Tübingen, Sommer 1899; Bonn, Sommer 1902; Greifswald, Herbst 1903.

Die ärztliche Vorprüfung bestand ich am 2. März 1896; die ärztliche Prüfung beendete ich im Juni 1905.

Meine Lehrer waren:

v. Bardeleben, Fürbringer, Semon, His, Fick, Spalteholz, v. Frey, Leuckart, Wiedemann, Fischer, Hering, Wislicenus, v. Esmarch, Heller, Quincke, Werth, Bier, Löhlein, Riegel, Sommer, Gaffky, Vossius, Liebermeister, v. Bruns, Doederlein, Österlen, Siemerling, Wagenhäuser, Vierordt, Dennig, Hofmeister, Grunert, Meyer, Sämisch, Schulz, Grawitz, Löffler, Schirmer, Martin, Moritz, Friedrich, Strübing, Peiper, Müller, Ritter, Halben, Ruge, Jung, Wittmaack.

Im Juni 1905 begann ich die vorgeschriebene Ableistung des praktischen Jahres in der mediz. Klinik zu Gießen. Am 1. März erhielt ich meine Approbation als Arzt. Seit dieser Zeit bin ich als Assistenzarzt an der Großh. Oldenb. Heil- und Pflegeanstalt in Wehnen b. Oldenburg.

Walter Völker.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40154012_0049

Die direkte Titration des Harnes mit Alkali unter Verwendung von Farbstoffindikatoren begegnet bekanntlich Schwierigkeiten, die verschiedene Ursachen haben: 1. verdeckt die Eigenfarbe des Harns leicht die Indikatorfarbe, 2. läßt sich die Phosphorsäure des Harns resp. das primäre Phosphat desselben nicht ohne weiteres bis zu einer bestimmten chemischen Stufe austitrieren. So schlägt die Farbe von Lakmus schon lange ehe alles primäre in sekundäres Phosphat umgesetzt ist um, und auch der säureempfindlichste praktisch brauchbare Indikator, über den wir verfügen, das Phenolphthalein, läßt noch ca. 8% des primären Phosphates der Titration entgehen. 3. Durch die Gegenwart von Ammoniaksalzen wird ein Mehrverbrauch von Alkali bewirkt, falls Phenolphthalein, das sich im übrigen zur Harntitration am besten eignet, als Indikator angewendet wird. Man kann sich vorstellen, daß unter diesen Umständen der erste kleine Überschuß von fixem Alkali sich mit Ammoniaksalz umsetzt, so daß Ammoniak frei wird, welches auf das wenig alkaliempfindliche Phenolphthalein erst bei stärkerer Konzentration einwirkt. 4. In Gegenwart von Kalksalzen, die ja einen normalen Harnbestandteil darstellen, wird die Titration des primären Phosphats durch Alkali zum Teil über die Stufe des sekundären Phosphats hinaus geführt, ohne daß der Indikator alkalische Reaktion anzeigt, indem tertiäres Kalkphosphat zur Ausfällung kommt.

Vor kurzem hat Moritz[1]) ein Verfahren angegeben, das diese Schwierigkeiten ausschaltet. Die störende Wirkung der Eigenfarbe des Harns läßt sich durch sorgfältigen Vergleich mit einer unter die übrigen Titrationsbedingungen gesetzten aber nicht mit Alkali versehenen Harnprobe beseitigen. Die Ungenauigkeit der Phosphorsäuretitration, sowie die störende Wirkung der Ammoniaksalze fällt weg, wenn man dem Harn vor der Titration eine größere Menge Kochsalz zusetzt. Die Behinderung der Titration durch Kalksalze endlich wird durch vorausgehendes Ausfällen des Kalkes durch neutrales Oxalat (oxalsaures Natron oder Kali) aufgehoben.[2])

Die Vorschrift von Moritz lautet:

Man titriert in ca. 150 ccm fassenden Erlenmayer-Kölbchen. Verwendet werden 10 ccm Harn, zu denen etwa 4 cm $\frac{n}{2}$ Natrium- oder Kaliumoxalat und 15 ccm konzentrierte Kochsalzlösung zugesetzt werden. Die Zusätze müssen auf Neutralität gegenüber Phenolphthalein geprüft sein. Zunächst setzt man das Oxalat zu, wartet bis der sehr rasch erfolgende Niederschlag von Calciumoxalat sich gebildet hat und setzt dann erst das Kochsalz zu. Titriert man größere Flüssigkeitsmengen, so muß auch entsprechend mehr Kochsalzlösung (ungefähr ein gleiches Volumen) zugesetzt werden. Man richtet zwei gleiche derartige Kölbchen her und benutzt das eine zum Farbenvergleich. Titriert wird gegen eine weiße Unterlage. Als Indikator dienen einige Tropfen einer alkoholischen Phenolphthaleinlösung.

Nach diesem Verfahren erzielt man bei den wichtigsten für den Harn in Betracht kommenden sauren Faktoren Titrationsergebnisse, die chemisch genau definierbar sind. Die Phosphorsäure wird bis zur Grenze zwischen sekundärem und tertiärem, die Kohlensäure und die Harnsäure bis zur Grenze zwischen primärem und sekundärem Salz geführt. Es entsteht also bei der Titration sekundäres Phosphat, dagegen primäres Urat[3]) und

---

1) Deutsches Archiv f. klin. Mediz. Bd. 80 S. 409.

2) Oxalatzusatz bei der Harntitration zur Entfernung des Kalkes ist vor Moritz schon von Lépinois (Compt. rend. soc. biolog. Bd. 50 S. 251—253) und von Folin (American Journal of Physiology 1903 Bd. 9 S. 265 ff.) angewendet worden. Letzterer Autor erzielt durch einen großen Überschuß von Kaliumoxalat übrigens noch ähnliche, wenn auch, wie es scheint, nicht so vollkommene Wirkungen, wie Moritz durch den Zusatz des Chlornatriums.

3) Ein dies erweisender Versuch von Prof. Moritz ist folgender: 0.168 g

Karbonat. Säuren der Fettsäurereihe werden dagegen in normales Salz übergeführt, Essigsäure z. B. also in normales essigsaures Natron.

Ehe der Weg bekannt war, auf dem man die genannten Schwierigkeiten der direkten Harn-Acidimetrie überwinden kann, suchte man diese in anderer Weise zu umgehen. Am meisten Verbreitung hat in dieser Hinsicht das Verfahren von Freund-Lieblein[1]) gefunden, das bis vor kurzem vielfach als die einwandfreieste Methode, den Säuregrad des Harnes zu bestimmen, galt.

Freund hatte angegeben, daß man auf folgende Weise in einem Gemisch von primärem und sekundärem Phosphat die Mengen des primären und sekundären Salzes bestimmen könne. a) Bestimmung der Gesamtphosphorsäure durch Titrierung mit Uran. b) Ausfällung des sekundären Phosphats in einer zweiten Probe der Flüssigkeit durch Chlorbaryum und Urantitrierung der Phosphorsäure im Filtrat. Letzterer Wert zeigt das primäre Phosphat an, das durch Chlorbaryum ungefällt blieb.

Lieblein stellte nun fest, daß in einem Gemisch von sekundärem und primärem Phosphat das primäre Salz in dem Maße zunahm, als auch nur schwache Säuren (Essigsäure) zugefügt wurden. Es setzte sich also die Essigsäure mit dem sekundären Phosphat um und das so entstandene Plus von primärem Phosphat drückte die Zunahme der Säuerung der Flüssigkeit aus.

Lieblein übertrug diese Beobachtung auf die Verhältnisse des Harnes und empfahl also folgendes Verfahren für die Bestimmung der Harnacidität:

---

Acid. uric. puriss. (Merck) die theoretisch zur Bildung von primärem Urat 10,0 $\frac{n}{10}$ NaOH erfordern, werden mit 100 ccm Wasser unter allmählichem Zusatz von $\frac{n}{10}$ NaOH und leichtem Erwärmen zur Lösung gebracht. Nach Zusatz von 10,78 ccm $\frac{n}{10}$ NaOH ist alles gelöst, die Flüssigkeit aber bei Gegenwart von Phenolphthalein rot. Auf 0,5 ccm $\frac{n}{10}$ HCl tritt Farbenumschlag ein. Es waren also 10,28 ccm $\frac{n}{10}$ NaOH zur Neutralisation verbraucht. (S. auch Vozárik, Zur Methodik der Harnacidimetrie. Pflüger's Archiv Bd. 111 S. 485: „Verhalten der Harnsäure gegen Phenolphthalein." Dieser Autor findet auch, daß Harnsäure gegen Phenolphthalein als einbasische Säure auftritt.)

1) Lieblein, Über die Bestimmung der Acidität im Harn. Zeitschr. für physiol. Chemie Bd. 20 S. 179.

1. In 25 ccm Urin wird nach bekannter Methode mit Urannitratlösung die $P_2O_5$ bestimmt. Wert a = Gesamtphosphorsäure.

2. 50 ccm Urin werden mit 10 ccm 10 % Chlorbaryumlösung versetzt, auf 100 aufgefüllt und 50 ccm des klaren Filtrates (= 25 Harn) wieder mit Uran titriert. Dieser Wert b bedarf noch einer empirischen Korrektur, indem 3 % des Wertes a — b (= sekundäres Phosphat) von ihm abgezogen werden müssen. So korrigiert stellt er die Menge des primären Harnphosphates = der Harnacidität dar. Da Lieblein bei seinen Bestimmungen ausnahmslos im Harn neben primärem noch sekundäres Phosphat fand — im Mittel war das Verhältnis von I:II = 57:43 — so durfte er den Fall, daß mehr saure Faktoren mit dem Harn zur Ausscheidung kämen, als durch die Phosphorsäure überhaupt ausgedrückt werden könnten, als praktisch nicht vorkommend ausschließen. Sein Verfahren schien also experimentell gut begründet und logisch einwandsfrei.

Trotzdem ist es gänzlich irrtümlich, wie die folgende, auf Anregung von Prof. Moritz unternommene Untersuchung zeigen wird.

Ich habe zunächst in 38 Fällen die Harnacidität einerseits nach Moritz und andererseits nach Lieblein bestimmt. Letztere Werte, die ursprünglich in ccm verbrauchter Urannitratlösung erhalten wurden, welch letztere auf Gewichtswerte $P_2O_5$ eingestellt war, sind in beistehender Tabelle auf ccm $\frac{n}{10}$ NaOH umgerechnet worden.

(1 ccm der verwendeten Urannitratlösung sollte entsprechen = 0,005 g $P_2O_5$, war demnach gleichzusetzen = 0,704 cm $\frac{n}{10}$ NaOH. Der Titer der Lösungen wurde geprüft und entsprechend berücksichtigt. Alle Bestimmungen mit nur vereinzelten Ausnahmen, in denen nicht genügend Material zur Verfügung stand, wurden doppelt gemacht.)

Es ergibt sich aus dieser Reihe (s. Tab. S. 306), daß ausnahmslos die nach Lieblein bestimmte Acidität sehr erheblich hinter der direkt titrimetrisch bestimmten zurückbleibt, daß sie meist nur um 50 % der letzteren beträgt, aber bis auf 30 % derselben sinken kann. Des weiteren zeigt die Tabelle, daß ebenfalls ausnahmslos die gesamte Phosphorsäure den Wert für primäres Phosphat wesentlich überschritt, so daß in allen Harnen nach den Voraussetzungen der Lieblein'schen Methode ein reichlicher Gehalt an sekundärem Phosphat anzunehmen gewesen wäre. Die Phenolphthaleintitration hatte also erhebliche Mengen saurer Faktoren nicht nur über die

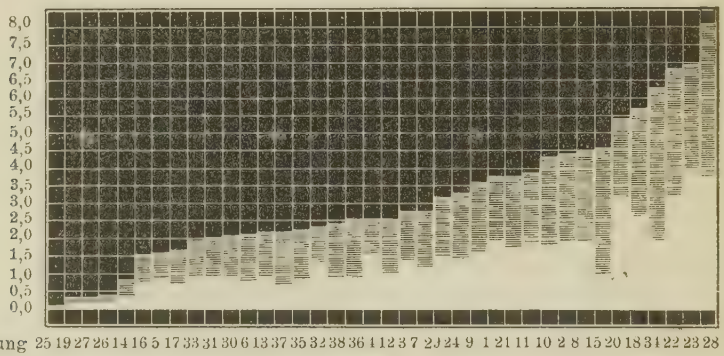
Lieblein'sche Acidität hinaus, sondern auch anscheinend in Gegenwart von sekundärem Phosphat, und zwar in ganz wechselndem Mengenverhältnis zu diesem, erwiesen. Nach diesen Beobachtungen mußte die Berechtigung der Lieblein'schen Methode schon als sehr erschüttert gelten. War es doch gerade die Hauptvoraussetzung des Verfahrens gewesen, daß die sauren Agentien des Harns sich auf dem Hintergrunde der Phosphate wie auf einer Tafel zuverlässig eingruben.

| Bestimmung | Gesamt $P_2O_5$ in 25 ccm Urin. Verbrauchte Uran ccm | Gesamt $P_2O_5$ in 10 ccm berechnet auf NaOH | Primäres $P_2O_5$ in 25 ccm Urin. Verbrauchte Uran ccm | Prim. $P_2O_5$ in 10 ccm auf NaOH berechnet = Acidität nach Lieblein | Acidität nach Moritz in 10 ccm Urin. Verbrauchte ccm NaOH | Lieblein % von Moritz |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 1. | 9,5 | 2,6216 | 7,2 | 1,936 | 3,75 | 51,6 |
| 2. | 10,45 | 2,883 | 6,95 | 1,8889 | 4,4 | 42,9 |
| 3. | 9,55 | 2,635 | 5,05 | 1,372 | 2,75 | 49,8 |
| 4. | 6,35 | 1,752 | 5,65 | 1,5516 | 2,5 | 62,0 |
| 5. | 4,8 | 1,3235 | 3,15 | 0,8566 | 1,55 | 55,4 |
| 6. | 5,2 | 1,4347 | 2,85 | 0,77552 | 2,1 | 36,9 |
| 7. | 9,0 | 2,4837 | 4,45 | 1,19032 | 2,75 | 43,2 |
| 8. | 13,0 | 3,5875 | 7,15 | 1,9247 | 4,45 | 43,2 |
| 9. | 8,25 | 2,2753 | 5,95 | 1,6231 | 3,55 | 45,7 |
| 10. | 10,2 | 2,8145 | 6,8 | 1,8472 | 4,35 | 42,4 |
| 11. | 9,25 | 2,553 | 6,95 | 1,8986 | 3,85 | 49,3 |
| 12. | 6,15 | 1,6966 | 3,7 | 0,9996 | 2,5 | 39,9 |
| 13. | 5,65 | 1,5586 | 3,35 | 0,9056 | 2,15 | 42,1 |
| 14. | 5,75 | 1,5868 | 1,15 | 0,2783 | 0,8 | 34,7 |
| 15. | 13,25 | 3,6565 | 6,5 | 1,0374 | 4,55 | 22,8 |
| 16. | 10,15 | 2,801 | 2,95 | 0,7544 | 1,5 | 50,2 |
| 17. | 13,35 | 3,684 | 2,8 | 0,6856 | 1,6 | 42,8 |
| 18. | 14,35 | 3,96 | 9,6 | 2,609 | 5,65 | 46,1 |
| 19. | 4,9 | 1,3516 | 0,65 | 0,14417 | 0,3 | 48,0 |
| 20. | 17,4 | 4,7912 | 11,6 | 3,1447 | 5,4 | 58,2 |
| 21. | 10,2 | 2,8045 | 6,6 | 1,7916 | 3,75 | 46,0 |
| 22. | 20,6 | 5,6848 | 11,9 | 3,2102 | 6,85 | 48,8 |
| 23. | 19,9 | 5,4912 | 14,5 | 3,9564 | 6,95 | 56,9 |
| 24. | 9,15 | 2,520 | 5,35 | 1,4432 | 3,3 | 43,7 |
| 25. | 0,85 | 0,2343 | 0,2 | 0,04984 | 0,1 | 49,8 |
| 26. | 2,1 | 0,5795 | 0,9 | 0,2385 | 0,35 | 68,0 |
| 27. | 2,2 | 0,6068 | 0,6 | 0,1520 | 0,3 | 50,6 |
| 28. | 22,2 | 6,1248 | 14,05 | 3,8086 | 8,15 | 46,7 |
| 29. | 13,35 | 3,68332 | 6,1 | 1,6234 | 3,15 | 51,5 |
| 30. | 5,45 | 1,5037 | 3,45 | 0,9349 | 2,05 | 45,6 |
| 31. | 5,7 | 1,5713 | 3,5 | 0,9433 | 2,0 | 47,1 |
| 32. | 7,55 | 2,0821 | 4,6 | 1,2446 | 2,3 | 54,2 |
| 33. | 5,15 | 1,4206 | 3,3 | 0,894 | 1,9 | 47,0 |
| 34. | 10,7 | 2,9496 | 7,0 | 1,9008 | 6,3 | 30,1 |
| 35. | 6,8 | 1,8726 | 3,0 | 0,7955 | 2,2 | 36,1 |
| 36. | 8.0 | 2,2035 | 3,375 | 0,9152 | 2,5 | 36,6 |
| 37. | 7,475 | 2,0627 | 2,525 | 0,648 | 2,175 | 29,8 |
| 38. | 10,3 | 2,8413 | 3,5 | 0,9011 | 2,4 | 37,5 |

Mittlere Acidität nach Moritz 3,08. Mittlere Acidität nach Lieblein 1,39. Im Durchschnitt Lieblein nur 45,4 % von Moritz. Größte %-Abweichung 77 %. Kleinste %-Abweichung 32 %. Gesamt-$P_2O_5$ 83,6 % der Acidität.

Die Resultate der Tabelle sind auf Kurve 1 nochmals graphisch nach steigender Acidität der Harne dargestellt.

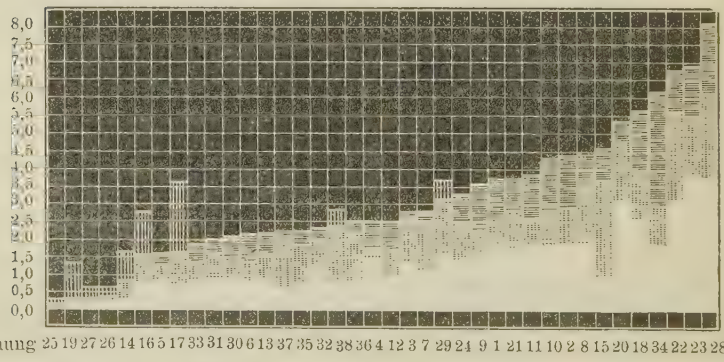
Kurve 1.




Acidität nach Lieblein = $P_2O_5$ I—3 % von $P_2O_5$ II.

Acidität nach Moritz.

Kurve 2.



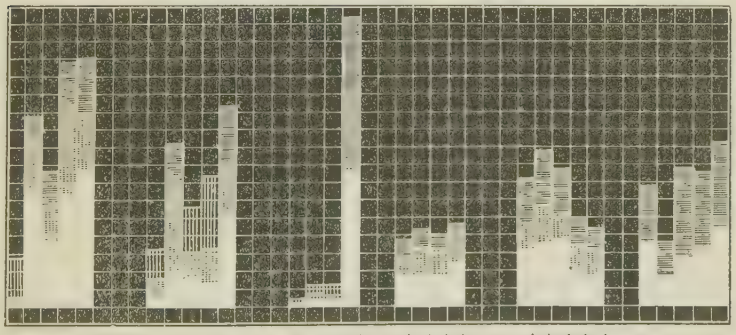

Gesamtphosphat.

Auf der Abscisse der graphischen Darstellung sind die Versuchsnummern vermerkt. Die Ordinaten bedeuten Acidität in ccm $\frac{n}{10}$ NaOH auf 10 ccm Harn. Es ist hier auf einen Blick ersichtlich, wie die titrierte Acidität den Lieblein'schen Wert in wechselnder Höhe, im ganzen um so mehr, je höher die Gesamtacidität ist, überragt.

Fig. 2 stellt dieselben Verhältnisse dar, nur ist hier auch noch der Gesamtwert der Phosphate angegeben. Es zeigt sich, daß nur in der geringen Minderzahl der Fälle die Gesamtphosphate überhaupt ausreichen würden, um, als primäres Phosphat gedacht, die titrierte Harnacidität auszudrücken. Die Lieblein'sche Methode könnte also, auch wenn sie nicht stereotyp eine Mischung von primärem und sekundärem Phosphat anzeigte, sondern unter Umständen den ganzen Phosphatgehalt als primäres Phosphat erscheinen ließe, doch den Schwankungen der Harnacidität nicht immer folgen. Nur in wenigen Fällen übersteigt der Phosphatgehalt der Harne die Gesamtacidität.

Kurve 3.

| | Zeit | ccm | Spec. Gew. | Acidität Moritz Lieblein | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Morg. | 8—12 | 460 | 1014 | 13,8 | 6,9 | |
| | 12—4 | 140 | 1024 | 75,6 | 44,1 | |
| | 4—8 | 170 | 1018 | 63,75 | 30,6 | |
| | 8—12 | 160 | 1023 | 109,6 | 51,2 | |
| | 12—8 | 110 | 1025 | 76,45 | 43,4 | |
| | Tagesacidität = | 339,20 | | 176,2 ccm | $\frac{n}{10}$ | NaOH |
| Morg. | 8—12 | 590 | 1020 | 47,2 | 17,7 | |
| | 12—4 | 320 | 1038 | 145,6 | 32,— | |
| | 4—8 | 360 | 1025 | 54,— | 28,8 | |
| | 8—12 | 230 | 1023 | 36,8 | 17,— | |
| | 12—8 | 190 | 1021 | 107,35 | 49,4 | |
| | Tagesacidität = | 360,95 | | 144,9 ccm | $\frac{n}{10}$ | NaOH |
| Morg. | 8—12 | 470 | 1010 | 4,7 | 2,35 | |
| | 12—4 | 430 | 1011 | 16,8 | 9,6 | |
| | 4—8 | 350 | 1009 | 10,5 | 5,25 | |
| | 8—8 | 180 | 1025 | 146,7 | 68,4 | |
| | Tagesacidität = | 178,7 | | 85,60 ccm | $\frac{n}{10}$ | NaOH |
| Mittags | 10—2 | 440 | 1021 | 83,6 | 39,6 | |
| | 2—6 | 530 | 1022 | 108,65 | 47,7 | |
| Nachts | 6—10 | 700 | 1028 | 140,— | 63,— | |
| | 10—2 | 530 | 1024 | 121,9 | 63,6 | |
| | Tagesacidität = | 454,15 | | 213,9 ccm | $\frac{n}{10}$ | NaOH |
| Morg. | 8—12 | 130 | 1023 | 63,9 | 28,8 | |
| | 12—4 | 110 | 1023 | 47,85 | 19,8 | |
| | 4—8 | 310 | 1021 | 120,9 | 64,6 | |
| | 8—12 | 300 | 1015 | 75,— | 27,— | |
| | 12—8 | 310 | 1015 | 66,65 | 27,9 | |
| | Tagesacidität = | 381,3 | | 168,1 ccm | $\frac{n}{10}$ | NaOH |




In Kurve 3 sind 5 Versuche dargestellt, in denen der Harn von 24 Stunden tagsüber in 4stündigen Portionen untersucht wurde

Es sind hier neben den graphisch wiedergegebenen auf 10 ccm Harn sich beziehenden relativen Aciditätswerten auch die absoluten Werte der Gesamtausscheidung verzeichnet. Die Harne bei Milchkost zeigen eine etwas (in einem Versuch wesentlich) geringere Säureausscheidung als die Harne bei gemischter Kost. Der Fall von Diabetes scheidet bei geringer relativer Harnacidität (diluierter Harn) doch große Gesamtmengen aus.

Die hier hervorgehobene Differenz zwischen den Resultaten direkter acidimetrischer Harntitrierung und der Lieblein'schen Methode ist schon Gegenstand der Beachtung gewesen. Erst kürzlich hat Vozárik[1]) auf sie hingewiesen. Während aber dieser Autor trotzdem der Lieblein'schen Methode einen gewissen relativen Wert nicht absprechen zu wollen scheint, da er ihre Resultate etwa mit denen der Lakmustitrierung des Harns übereinstimmend findet, die ihrerseits wieder zu der Phenolphthaleintitrierung einen annähernden Parallelismus zeigt, weist Folin[2]) dem Lieblein'schen Verfahren eine Fehlerquelle nach, die es als ganz unbrauchbar erscheinen lassen muß. Er hebt hervor, daß durch Baryumchlorid auch aus Lösungen von primärem Phosphat Phosphorsäure ausgefällt werde, wenn Sulfate zugegen sind, die also ein Präcipitat von Bariumsulfat erzeugen.

Unter diesen Umständen, die im Harn immer zutreffen, kann also aus der Tatsache, daß der Gesamtphosphatgehalt des Harns durch $BaCl_2$-Fällung sich vermindert, ein Schluß auf das Vorhandensein sekundären Phosphates überhaupt nicht gezogen werden. In der Tat zeigen nach Folin solche Harne, die nach der Lieblein'schen Methode sekundäres Phosphat zu enthalten scheinen, sehr häufig auch keine Fällung mit Calciumchlorid, was der Fall sein müßte, wenn wirklich sekundäres Phosphat in ihnen vorhanden wäre.

Wir können diese Beobachtung Folin's, die uns erst nach Abschluß vorliegender Untersuchung bekannt wurde, durchaus bestätigen.

Wir haben über das Verhalten von Phosphatlösungen zu Baryumchlorid unter verschiedenen Bedingungen folgende Versuche angestellt.

1. Eine ca. $\frac{n}{10}$-Lösung von primärem Phosphat ($KH_2PO_4$) wird mit 10 % $BaCl_2$-Lösung versetzt. Sie bleibt innerhalb 24 Stunden klar.

1) l. c. S. 488.

2) American Journal of Physiology Bd. XIII S. 102. The Relation of Phosphates and organic acids to the acidity of urine. Februar 1905.

Daß trotzdem Veränderungen in ihr vorgehen zeigt ihr Verhalten gegen Methylorange. Gegen diesen empfindlichen, in neutraler und alkalischer Lösung gelben, in saurer Lösung roten Farbstoff reagiert bekanntlich primäres Phosphat neutral. Die gelbe Farbe nimmt aber alsbald nach Zusatz von $BaCl_2$ einen rötlichen Ton an, was darauf hinzudeuten scheint, daß sich nun neben sekundärem aber noch in Lösung bleibendem Salz Spuren freier Säure ($H_3PO_4$ oder HCl) in der Lösung befinden. Eine sehr auffällige Veränderung, die sicher nach dieser Richtung hin liegt, tritt aber ein, sowie man die innere Wand des Glases, in dem sich die Mischung von primärem Phosphat und Baryumchlorid befindet, mit einem Glasstab reibt. — Unter Auftreten von freier Säure (starke Rotfärbung des Methylorange) tritt eine Fällung von Baryumphosphat (wahrscheinlich sekundäres ev. auch tertiäres Salz) ein. Es geht hieraus hervor, daß die Indifferenz von primärem Phosphat gegen $BaCl_2$ als Fällungsmittel nur begrenzt ist und schon durch das mechanische Mittel der Reibung, das bekanntlich kristallinische Ausfällungen sehr begünstigt, beseitigt wird.

2. 15 ccm ca. $\frac{n}{10} KH_2PO_4$ von dem 10 ccm 15,1 ccm Uranlösung entsprechen, werden mit 1 ccm einer verdünnten Lösung von $Na_2SO_4$ und dann mit 5 ccm 10 % $BaCl_2$-Lösung versetzt auf 30 ccm aufgefüllt und von den Baryumsulfatniederschlag abfiltriert. In 20 ccm des Filtrats, entsprechend 10 ccm der ursprünglichen Phosphatlösung, ergibt sich jetzt ein Uranwert von nur 12,4 ccm. Phosphorsäure im Wert von 2,7 ccm Uran, d. i. ca. 18 % der Gesamtmenge sind bei der Sulfatfällung mitgerissen worden. In einem zweiten analogen Versuche ging Phosphorsäure im Wert von 3,3 ccm Uran = 22 % der Gesamtmenge in einem dritten solche im Werte von 1,7 ccm Uran = 11 % in den Barytniederschlag ein. Auf die fast regelmäßige Verunreinigung der Baryumsulfatniederschläge des Harns mit Phosphatniederschlägen, selbst wenn der Harn stark mit Essigsäure angesäuert wurde, ist übrigens jüngst auch von Moritz hingewiesen worden.[1])

3. Die Barytausfällung von Phosphorsäure aus einer Lösung primären Phosphates wird aber nicht nur durch Reibung oder durch Erzeugung eines Baryumsulfatniederschlages sondern auch durch die Gegenwart von Salzen schwacher organischer Säuren, z. B. von Essigsäure, bewirkt. Man kann sich den Vorgang folgendermaßen vorstellen. Damit bei Zusatz von $BaCl_2$ aus primärem Phosphat sekundäres Baryumphosphat entstehen könnte, müßte anorganische Säure ($H_3PO_4$ oder HCl) frei werden. Freie anorganische Säure ist aber ein starkes Hindernis für die Bildung sekundären Phosphats, während die hemmende Wirkung der wenig dissoziierten organischen Säuren viel geringer ist. Bei Gegenwart eines organischen Salzes kann sich nun dessen Base, z. B. $NH_3$ (im Harn sind ja immer organische $NH_3$-Salze vorhanden) mit der freiwerdenden anorganischen Säure verbinden, die des Alkali verlustig gegangene organische Säure ist kein erhebliches Hindernis für die Bildung von $BaHPO_4$ und somit erfolgt nun die Phosphatfällung.

1) Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 84 S. 372 (Über Bestimmung der Bilanz etc. III. Mitteilung).

Versuch a: 60 ccm ca. $\frac{n}{10}$ $KH_2PO_4$ plus 40 ccm $\frac{n}{10}$ essigsaures Ammoniak werden mit Wasser auf ein Volum von 200 gebracht. (Ein solches Verhältnis von organischem Ammonsalz zur Phosphorsäure ist im Harn ganz gewöhnlich.) Das Ammoniumacetat reagiert gegen Phenolphthalein eine Spur alkalisch (10 ccm brauchen zur Neutralisation 0,15 ccm $\frac{n}{10}$ NCl). Die Acidität der Mischung nach Moritz titriert beträgt 3,0 $\frac{n}{10}$ NaOH auf 10 ccm. Der Gesamtphosphatgehalt beträgt auf 10 ccm der Lösung 4,66 Uran = 3,05 $\frac{n}{10}$ NaOH. Der Gesamtphosphorsäurewert und der titrierte Aciditätswert decken sich also, wie es zu fordern war.

Zusatz von Baryumchloridlösung zur Mischung des primären Phosphats und Ammoniumacetats erzeugt starken Niederschlag, täuscht also einen Gehalt der Lösung an sekundärem Phosphat vor.

Im Filtrat ergibt sich in einem solchen Versuch auf 10 ccm der ursprünglichen Lösung ein Uranwert von 2,22 ccm in einem anderen von 2,7 ccm, d. i. auf $\frac{n}{10}$ NaOH berechnet = 1,41 resp. 1,71 ccm. Die Acidität dieser Lösung, die tatsächlich 3,0 betrug, erschien, nach dem Lieblein'schen Verfahren hier also nur = 1,4—1,7 d. i. ein Aciditätsverlust von 53—43 %, ganz ähnlich dem wie wir ihn in den Harnen beim Vergleich zwischen der Lieblein'schen und Moritz-schen Methode fanden.

Versuch b: Gleiches Vorgehen wie in Versuch a. Nur wird statt des Zusatzes von schwach alkalischer, ein solcher von schwach saurer $\frac{n}{10}$ Ammoniumacetatlösung gemacht (10 ccm der Lösung gebrauchen 0,1 $\frac{n}{10}$ NaOH zur Neutralisation gegen Phenolphthalein). Statt einer Acidität von 3,0 fand sich nach Lieblein nur eine solche von 1,97 resp. 2,10 d. i. wieder ein Verlust von 34 resp. 29,7 %.

4. In einer Mischung von je 20 ccm einer $\frac{n}{10}$-Lösung von primärem und sekundärem Phosphat ($KH_2PO_4$ und $Na_2HPO_4$) die mit Wasser auf das Volum 100 gebracht sind, ergibt die Bestimmung nach Freund-Lieblein ein richtiges Resultat bezüglich des Gehaltes an primärem Phosphat. (Acidität nach Moritz auf 10 ccm = 2,0 $\frac{n}{10}$ NaOH, nach Lieblein = 1,91 $\frac{n}{10}$ NaOH.) Für reine wässerige Lösungen bestehen also die Angaben von Freund-Lieblein, wie nicht anders zu erwarten war, zu recht. Setzt man diese Mischung aber zu einem Harn zu, dessen Phosphate ebenfalls nach Freund-Lieblein bestimmt sind,

und analysiert die neue Mischung, so erhält man nicht das rechnerisch zu erwartende, sondern ein anderes Resultat und zwar wieder eines zuungunsten des primären Phosphates, von dem ein Teil verschwindet.

Zu erwarten war:
auf 10 ccm Harn
Gesamt-Phosphat = 4,36 ccm Uran,
Prim. Phosphat = 2,1 ccm Uran.
Gefunden wurde:
Gesamt-Phosphat = 4,37 ccm Uran,
Prim. Phosphat = 1,8 ccm Uran.

Die Mischung mit dem Harn hatte also einen Verlust von 15 % des für primäres Phosphat zu erwartenden Wertes gebracht.

5. Lieblein hatte die Annahme gemacht, daß ein Säurezuwachs im Harne in äquivalenten Mengen sekundäres Phosphat in primäres umwandeln werde. Diese Voraussetzung bestätigt sich nicht.

Versuch: Zu einem Harn, in dem nach Lieblein das Verhältnis von sekundärem und primärem Phosphat bestimmt war, wird soviel Essigsäure gesetzt, daß theoretisch das sekundäre Phosphat ganz in primäres umgewandelt sein müßte. Trotzdem fand sich nach dem Liebleinschen Verfahren nur rund 50 % des Gesamtphosphates als primäres Salz, 50 % waren wieder in den Barytniederschlag eingegangen. Ein zweiter analoger Versuch mit einem anderen Harn führt zu gleichem Ergebnis. Statt, wie zu erwarten war, 100 % fanden sich nach Lieblein bestimmt wieder nur 50 % des Gesamtphosphates als primäres Salz. Ja selbst als das Doppelte der theoretischen Menge von Essigsäure, die zur Umwandlung des sekundären Phosphats in primäres hätte genügen müssen, einem Harne zugesetzt wurden, fand sich immer wieder nach Lieblein nur 57 % des Gesamtphosphates als primäres Salz.

6. Zu einem Harn, in dem die Menge des primären Phosphates nach Lieblein bestimmt war, wird eine bekannte Menge primären Phosphates zugesetzt und wieder nach Lieblein bestimmt. Abermals ergibt sich ein Verlust von primärem Phosphat. Rechnerisch zu erwarten waren auf 10 ccm Harn: für primäres Phosphat ein Uranverbrauch von 4,4 ccm; tatsächlich verbraucht wurden nur 3,7 ccm. Dagegen ergab die Bestimmung des Gesamtphosphats und der Acidität nach Moritz die zu erwartenden Werte (Gesamt-$P_2O_5$ für 10 ccm Harn berechnet = 5,64 ccm Uran, gef. = 5,64 ccm. Acidität für 10 ccm Harn berechnet = 3,9 ccm $\frac{n}{10}$ NaOH, gef. = 3,85 ccm).

7. Aus den Versuchen 4—6 geht hervor, daß in der Zusammensetzung des Harns Bedingungen gegeben sind, welche die Bestimmung des primären Phosphats nach Lieblein unbrauchbar machen. Es läßt sich nun noch zeigen, daß es nicht nur der Sulfatgehalt des Harns ist, welcher diese Wirkung hat, sondern daß noch andere Faktoren — wahrscheinlich die Gegenwart von Salzen organischer Säuren im Sinne unseres Versuches 3 — in Betracht kommen.

Versuch: Ein Harn wird auf folgende Weise von $P_2O_5$ und $SO_3$ befreit. Zusatz von $BaCl_2$, und NaOH, auf den alles Sulfat und Phos-

phat ausfällt. Entfernung des Überschusses von Baryt mit kohlensaurem Natron, schwaches Ansäuern mit Salzsäure, entfernen der $CO_2$ durch Luftstrom, Neutralisation (gegen Phenolphtalein) mit NaOH und dann wieder schwache Ansäuerung mit Essigsäure. Gibt man zu diesem $P_2O_5$ und $CO_3$ freien Harn $BaCl_2$ und schüttelt, so gibt er keine Fällung, ebenso wenig, wenn man ihn mit primärem Phosphat allein schüttelt. Setzt man ihm aber primäres Phosphat und Chlorbaryum zu, so erfolgt Fällung. Es hat also der Zusatz von Harn zu einer Mischung von primärem Phosphat und Chlorbaryum so gewirkt, daß ein Teil des Phosphats gefällt wurde, wie es in unserem Versuch 3 mit Ammoniumacetat der Fall war.

Ziehen wir aus allen mitgeteilten Versuchen das Fazit, so lautet es:

Eine Trennung von primärem und sekundärem Phosphat durch Chlorbaryumzusatz ist im Harn nicht möglich. Es wird unter den Bedingungen des Harns vielmehr auch von primärem Phosphat ein erheblicher Teil durch Chlorbaryum gefällt, wozu teils das Auftreten des Baryumsulfatniederschlages, teils aber auch die Gegenwart von Salzen organischer Säuren beitragen. Die Freund-Lieblein'sche Bestimmung der Harnacidität gibt infolgedessen völlig unzuverlässige, fast immer falsche Resultate.